

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА  
НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 546.271

ПРОИЗВОДНЫЕ КЛОЗО-ДЕКАБОРАТНОГО АНИОНА  
С ПОЛИАМИНАМИ

© 2019 г. Е. Ю. Матвеев<sup>1,2,\*</sup>, И. П. Лимарев<sup>1</sup>, А. И. Ничуговский<sup>2</sup>, А. Ю. Быков<sup>1</sup>,  
К. Ю. Жижин<sup>1,2</sup>, Н. Т. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский пр-т, 31

<sup>2</sup>МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Россия, 119571 Москва, пр-т Вернадского, 86

\*E-mail: cat1983@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.02.2019 г.

После доработки 04.03.2019 г.

Принята к публикации 15.03.2019 г.

Исследовано взаимодействие 1,4-диоксанового производного клозо-декаборатного аниона с гидразином и рядом полиаминов (тетраэтиленпентамином, триэтилететраамином, *трис*(2-аминоэтил)амином, *бис*(3-аминопропил)амином, N,N'-*бис*(3-аминопропил)-1,4-диаминобутаном) в спиртовой среде. Показано, что в результате этих реакций, где полиамины выступают в качестве нуклеофилов, происходит раскрытие циклического заместителя с присоединением соответствующей пendantsкой функциональной группы. Полученные производные клозо-декаборатного аниона с полиаминными фрагментами, связанными с борным кластером через алкоксильную спейсерную цепь, представляют собой перспективные соединения для получения новых веществ с потенциальной фармакологической активностью для применения в <sup>10</sup>B-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей. При этом введенные полиаминные группы дают возможность полученным клозо-боратам связываться с различными полианионными мишенями в клетке (ДНК, РНК, фосфолипиды, заряженными участками белков и т.д.). Полученные соединения исследованы различными методами физико-химического анализа (ИК- и гетероядерной ЯМР-спектроскопии, ESI-MS спектрометрии).

**Ключевые слова:** бороводороды, раскрытие циклического заместителя, <sup>10</sup>B-нейтронозахватная терапия

**DOI:** 10.1134/S0044457X19080087

ВВЕДЕНИЕ

Производные высших бороводородных анионов  $[B_nH_n]^{2-}$  ( $n = 10, 12$ ) с циклическими заместителями оксониевого и тиониевого типов являются прекрасными стартовыми соединениями для получения клозо-боратов с пendantsкими функциональными группами. Такие реакции протекают при действии как отрицательно заряженных, так и нейтральных нуклеофильных реагентов и сопровождаются раскрытием циклического заместителя. Присоединенные через алкоксильную спейсерную цепь и обособленные таким способом функциональные группы могут представлять собой как относительно малые частицы ( $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-F$ ,  $-C\equiv CH$  и т.д.), так и фрагменты больших молекул, в том числе биологически активных (аминокислот, нуклеотидов, углеводов, краун-эфиров и т.д.) [1–15]. В настоящее время актуальной является разработка методов введения обоих типов групп. Синтезированные соединения с “малыми” реакционноспособными пendantsкими группами

могут быть модифицированы с целью получения производных для применения в <sup>10</sup>B-нейтронозахватной терапии (<sup>10</sup>B-НЗТ) злокачественных опухолей, а соединения с целиком введенными биологически активными фрагментами могут применяться непосредственно в <sup>10</sup>B-НЗТ либо использоваться в качестве лигандов в синтезе комплексных соединений с той же конечной целью [16–19].

Биологические полиамины (спермин, спермидин, путресцин и др.) являются важными для метаболизма и достаточно распространенными биологически активными молекулами в живых системах. При физиологических значениях pH полиамины полностью протонированы и по сути являются уникальными поликатионными соединениями, поэтому они могут связываться с различными полианионными мишенями, такими как нуклеиновые кислоты, основные белки, фосфолипиды и др. [20]. Такие процессы связывания протекают при очень низких концентрациях по-

лиаминов. Учитывая этот фактор и крайне широкий диапазон внутриклеточных мишеней для полиаминов, логично предположить, что производные *клозо*-боратов с полиаминными группами могут стать перспективными соединениями для применения в <sup>10</sup>B-НЗТ.

В настоящей работе сообщается об исследовании реакций 1,4-диоксанового производного *клозо*-декаборатного аниона с гидразином и полиаминами различного строения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реагенты.** Соединение [2-(1-(1,4-диоксаний))нонагидро-*клозо*-декаборат тетрабутиламмония (*n*-Bu<sub>4</sub>N)[B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]] синтезировали по разработанной ранее методике [21]. 1,4-Диоксан, тетрагидропиран и тетрагидрофуран очищали согласно [22]. Метанол (99.9%, Merck), этанол (95%), хлорид тетрафенилфосфония (99.9%, Aldrich), тетраэтиленпентамин (Aldrich, 97%), триэтилентетрамин (Aldrich, 97%), *трис*(2-аминоэтил)амин (Aldrich, 96%), *бис*(3-аминопропил)амин (Aldrich, 98%), *N,N'*-*бис*(3-аминопропил)-1,4-диаминобутан (Aldrich, 97%) использовали без дополнительной очистки.

### Методы физико-химического анализа

**Элементный анализ** на углерод, водород, азот и серу осуществляли на автоматическом газовом анализаторе CHNS-3 FA 1108 Elemental Analyser (Carlo Erba). Определение бора методом ICP-MS выполнено на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой iCAP 6300 Duo в ЦКП Исследовательский научно-аналитический центр ФГУП "ИРЕА".

**ИК-спектры** синтезированных соединений записывали на ИК-Фурье-спектрометре ИНФРА-ЛЮМ ФТ-02 (НПФ АП "Люмекс") в области 7000–300 см<sup>-1</sup> с разрешением 1 см<sup>-1</sup>. Образцы готовили в виде суспензий в вазелиновом (Aldrich) или фторированном масле "Fluorolube" (Merck).

**Спектры ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>11</sup>B и <sup>13</sup>C)** растворов записывали на спектрометре Bruker Avance II-300 на частотах 300.3, 96.32 и 75.49 МГц соответственно с внутренней стабилизацией по дейтерию. В качестве внешних стандартов использовали ТМС и эфира трифтористого бора (<sup>11</sup>B).

**Масс-спектры с электроспрей-ионизацией** пробы для растворов исследуемых веществ в воде и ацетонитриле записывали на спектрометре Bruker MicrOTOF-Q (Bruker Daltonik, Germany). Условия ионизации: Apollo II, источник ионизации – электроспрей, напряжение +(–)4500 V, температура 200°C, поток 3 мкл/мин.

## Эксперимент

### Взаимодействие с гидразином. 2-[2-(2-гидразиноэтокси)этокси]нонагидро-*клозо*-декаборат тетрабутиламмония

(Bu<sub>4</sub>N)[B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]. К суспензии (Bu<sub>4</sub>N)[B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>] (0.90 г, 2 ммоль) в этиловом спирте (95%, 20 мл) приливали гидрат гидразина (0.11 мл, 2 ммоль) и кипятили реакционную смесь в течение 1 ч. Полученный раствор упаривали на роторном испарителе, остаток высушивали в вакууме масляного насоса при температуре 60°C и остаточном давлении 10<sup>-1</sup> мм рт. ст. в течение 1 ч. Продукт перекристаллизовывали из 1-гексанола. Выход 0.76 г (79%).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (сигналы от катиона не указаны) (CD<sub>3</sub>CN, δ, м. д.): 3.38 (т, 2H, CH<sub>2</sub> (δ)), 3.46 (т, 2H, CH<sub>2</sub> (γ)), 3.53 (т, 2H, CH<sub>2</sub> (β)), 3.78 (т, 2H, CH<sub>2</sub> (α)), 6.53 (с, 4H, +N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>); ЯМР <sup>11</sup>B (CD<sub>3</sub>CN, δ, м. д.): –1.4 (с, BO (2)), –4.4, –7.5 (оба д, по 1B, BH (10, 1)), –24.2 (м, BH (3, 5, 6, 9)), –28.7 (д, 2B, BH (7, 8)), –34.6 (д, 1B, BH (4)); ЯМР <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>CN, δ, м. д.): 51.0 (CH<sub>2</sub> (δ)), 65.4 (CH<sub>2</sub> (γ)), 70.0 (CH<sub>2</sub> (α)), 71.8 (CH<sub>2</sub> (β)). ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3084 (ν(N<sup>+</sup>–H)), 2453 (ν(B–H)), 1543 (δ(H–N<sup>+</sup>–H)).

	C	H	N	B
Найдено, %:	49.7;	11.5;	8.7;	22.3.
Для C <sub>20</sub> H <sub>57</sub> N <sub>3</sub> B <sub>10</sub> O <sub>2</sub>				
вычислено %:	50.1;	12.0;	8.8;	22.5.

### ESI-MS.

Найдено, а. е. м.: 237.29 [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>–</sup>, (B<sub>10</sub>C<sub>4</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>H<sub>21</sub>).

Вычислено: M = 237.26.

**Взаимодействие с полиаминами.** Раствор, содержащий 0.3 г (0.55 ммоль) (Bu<sub>4</sub>N)[B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>], 1.1 моль полиамина (208 мкл тетраэтиленпентамина, 164 мкл триэтилентетрамина, 165 мкл *трис*(2-аминоэтил)амина, 154 мкл *бис*(3-аминопропил)амина или 0.220 мг *N,N'*-*бис*(3-аминопропил)-1,4-диаминобутана) и 10 мл этанола (95%), нагревали при перемешивании в течение 2 ч при температуре кипения. К полученному раствору светло-желтого цвета добавляли раствор 0.42 г хлорида тетрафенилфосфония в 20 мл воды. Образовавшийся светло-желтый осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси вода–метанол (1 : 1) и высушивали в глубоком вакууме.

**[Тetraэтиленпентаминоэтоксиэтокси]нонагидро-*клозо*-декаборат тетрафенилфосфония (Ph<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>].** Выход 0.38 г (67%). ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 3262, 3165 (ν(N–H)), 2464

( $\nu(\text{B-H})$ ), 1590, 1555 ( $\delta(\text{H-N-H})$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-1.8$  (с, В(2)),  $-4.7$ ,  $-8.3$  (д, В(10, 1)),  $-24.0$  (м, В(3, 5, 6, 9)),  $-28.8$ ,  $-34.7$  (д, В(4, 7, 8)); ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $3.26$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $3.29$ ,  $3.37$  (тт.,  $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )),  $3.46$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $2.35$ – $2.85$  (м,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ),  $2.00$  (с,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ); ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $38.1$  ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $68.4$ ,  $69.5$  ( $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )) и  $72.4$  ( $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $41.6$ ,  $46.2$ ,  $49.2$ ,  $52.4$ ,  $53.3$ ,  $54.7$ ,  $61.2$ ,  $61.0$  ( $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ).

	В	С	Н	Н
Найдено, %:	10.16;	67.53;	7.30;	6.57.
Вычислено, %:	10.25;	67.15;	7.36;	6.52.

## ESI-MS.

Найдено, а. е. м.: 394.64  
 $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]^-$ , ( $\text{V}_{10}\text{C}_{12}\text{O}_2\text{N}_5\text{H}_{40}$ ).

Вычислено:  $M = 394.67$ .

**[Триэтилтетрааминоэтоксидокси]нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония** ( $\text{Ph}_4\text{P}$ ) $_2$  $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]$ . Выход 0.36 г (65%). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3264, 3171 ( $\nu(\text{N-H})$ ), 2464 ( $\nu(\text{B-H})$ ), 1598, 1558 ( $\delta(\text{H-N-H})$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-1.7$  (с, В(2)),  $-4.5$ ,  $-8.2$  (д, В(10, 1)),  $-24.1$  (м, В(3, 5, 6, 9)),  $-29.2$ ,  $-34.8$  (д, В(4, 7, 8)); ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $3.25$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $3.28$ ,  $3.36$  (тт.,  $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )),  $3.44$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $2.35$ – $2.85$  (м,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ),  $2.00$  (с,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ); ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $38.1$  ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $68.4$ ,  $69.5$  ( $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )) и  $72.4$  ( $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $41.5$ ,  $45.3$ ,  $49.2$ ,  $52.2$ ,  $54.7$ ,  $61.0$  ( $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ).

	В	С	Н	Н
Найдено, %:	10.57;	67.91;	7.14;	5.48.
Вычислено, %:	10.67;	67.57;	7.18;	5.43.

## ESI-MS.

Найдено, а. е. м.: 351.54  
 $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]^-$ , ( $\text{V}_{10}\text{C}_{10}\text{O}_2\text{N}_4\text{H}_{35}$ ).

Вычислено:  $M = 351.59$ .

**[Трис(2-аминоэтил)аминоэтоксидокси]нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония** ( $\text{Ph}_4\text{P}$ ) $_2$  $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2)_2]$ . Выход 0.40 г (72%). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3267, 3169 ( $\nu(\text{N-H})$ ), 2465 ( $\nu(\text{B-H})$ ), 1592, 1556 ( $\delta(\text{H-N-H})$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ ,

м. д.):  $-1.7$  (с, В(2)),  $-4.7$ ,  $-8.4$  (д, В(10, 1)),  $-24.1$  (м, В(3, 5, 6, 9)),  $-28.9$ ,  $-34.9$  (д, В(4, 7, 8)); ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $3.23$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $3.27$ ,  $3.35$  (тт.,  $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )),  $3.45$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $2.50$ – $2.68$  (м,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2)_2$ ),  $1.8$  (с,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2)_2$ ); ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $38.0$  ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $68.3$ ,  $69.3$  ( $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )) и  $72.2$  ( $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $39.8$ ,  $57.2$ ,  $61.3$ ,  $70.8$  ( $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2)_2$ ).

	В	С	Н	Н
Найдено, %:	10.56;	67.92;	7.15;	5.46.
Вычислено, %:	10.67;	67.57;	7.18;	5.43.

## ESI-MS.

Найдено, а. е. м.: 351.57  
 $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2)_2]^-$ , ( $\text{V}_{10}\text{C}_{10}\text{O}_2\text{N}_4\text{H}_{35}$ ).

Вычислено:  $M = 351.59$ .

**[Бис(3-аминопропил)аминоэтоксидокси]нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония** ( $\text{Ph}_4\text{P}$ ) $_2$  $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]$ . Выход 0.35 г (62%). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3265, 3171 ( $\nu(\text{N-H})$ ), 2459 ( $\nu(\text{B-H})$ ), 1593, 1560 ( $\delta(\text{H-N-H})$ ) ЯМР  $^{11}\text{B}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-1.9$  (с, В(2)),  $-4.8$ ,  $-8.6$  (д, В(10, 1)),  $-24.2$  (м, В(3, 5, 6, 9)),  $-29.0$ ,  $-34.8$  (д, В(4, 7, 8)). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $3.25$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $3.27$ ,  $3.34$  (тт.,  $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )),  $3.42$  (т,  $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $2.52$ – $2.84$ ,  $1.54$ – $1.75$  (мм,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ),  $2.35$  (с,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $38.2$  ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )),  $68.4$ ,  $69.5$  ( $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )) и  $72.3$  ( $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )),  $28.5$ ,  $28.7$ ,  $45.3$ ,  $49.4$ ,  $52.6$ ,  $53.5$  ( $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ).

	В	С	Н	Н
Найдено, %:	10.72;	68.93;	7.14;	4.49.
Вычислено, %:	10.83;	68.57;	7.19;	4.13.

## ESI-MS.

Найдено, а. е. м.: 335.52  
 $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]^-$ , ( $\text{V}_{10}\text{C}_{10}\text{O}_2\text{N}_3\text{H}_{33}$ ).

Вычислено:  $M = 335.56$ .

**[N,N'-бис(3-аминопропил)-1,4-диаминобутаноэтоксидокси]нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония** ( $\text{Ph}_4\text{P}$ ) $_2$  $[\text{V}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]$ . Выход 0.36 г (61%). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3251, 3159 ( $\nu(\text{N-H})$ ), 2460 ( $\nu(\text{B-H})$ ), 1587, 1552 ( $\delta(\text{H-N-H})$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-1.8$  (с, В(2)),  $-4.8$ ,  $-8.3$  (д,

B(10, 1)),  $-24.2$  (м, B(3, 5, 6, 9)),  $-28.9$ ,  $-34.7$  (д, BH(4, 7, 8)); ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.): 3.23 (т,  $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )), 3.26, 3.32 (тт.,  $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )), 3.40 (т,  $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )), 2.15–2.80, 1.60–1.85 (мм,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ), 2.15 (с,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ); ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м. д.): 38.4 ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )), 68.5, 69.8 ( $\text{CH}_2$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ )) и 72.4 ( $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )), 27.8, 28.9, 30.1, 30.4, 45.3, 49.4, 52.6, 53.5 ( $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ).

	B	C	H	N
Найдено, %:	10.02;	68.90;	7.49;	5.20.
Вычислено, %:	10.13;	68.50;	7.55;	5.15.

#### ESI-MS.

Найдено, а. е. м.: 406.68  
 $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]^-$ , ( $\text{B}_{10}\text{C}_{14}\text{O}_2\text{N}_4\text{H}_{42}$ ).

Вычислено:  $M = 406.70$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из литературы известно, что взаимодействие нуклеофильного реагента с замещенным производным *клозо*-декаборатного аниона оксониево-

го типа приводит к раскрытию циклического заместителя с последующим присоединением функциональной группы через алкоксильную спейсерную цепь [1–15]. Такие реакции позволяют присоединять O-, N-, S-, C-нуклеофилы и получать соединения с соответствующими пendantsкими группами.

Ранее нами было исследовано взаимодействие производных *клозо*-декаборатного аниона с заместителями оксониевого типа  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_8]^-$ ,  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{OC}_4\text{H}_8]^-$  и  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{OC}_5\text{H}_{10}]^-$  с рядом как отрицательно заряженных ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CO})_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $-\text{NHC}_6\text{H}_5$ ), так и нейтральных ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) N-нуклеофилов [1, 15]. В настоящей работе изучено взаимодействие 1,4-диоксанового производного аниона  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  с гидразином и полиаминами различного строения (тетраэтиленпентаамином, триэтилентетраамином, *трис*(2-аминоэтил)амином, *бис*(3-аминопропил)амином, N,N'-*бис*(3-аминопропил)-1,4-диаминобутаном).

Показано, что в результате реакции с гидразином протекает раскрытие циклического заместителя с присоединением пendantsкой гидразиниевой группы (схема 1) с образованием единственного продукта  $-\text{[B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}_2\text{H}_4]^-$ .

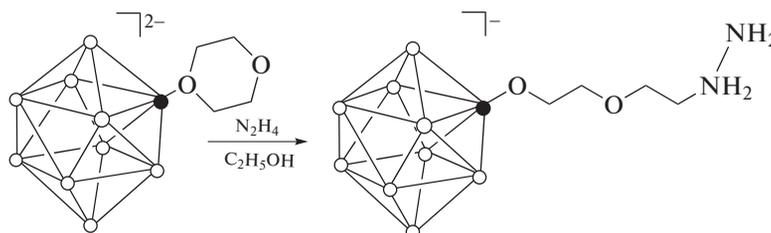
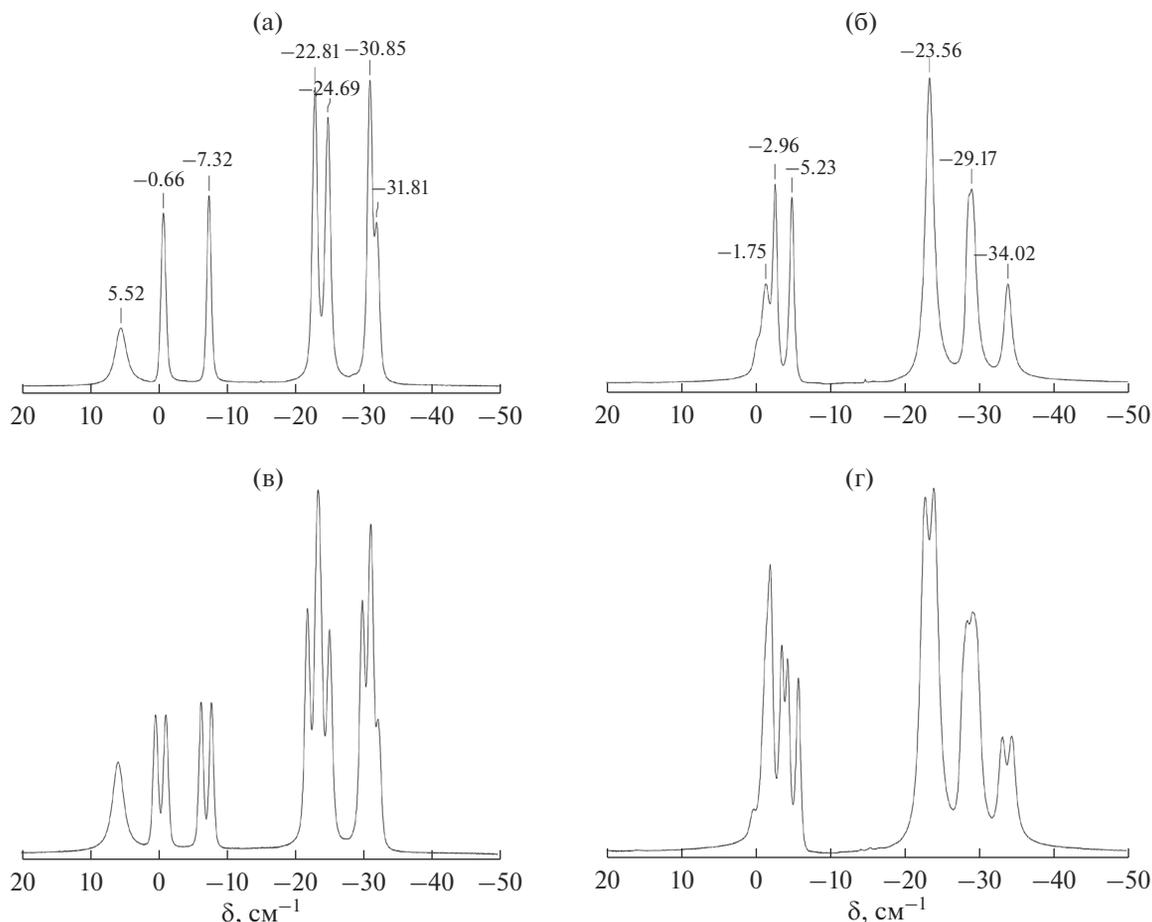


Схема 1. Взаимодействие 1,4-диоксанового производного аниона  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  с гидразином в этаноле.

Первичную информацию о строении полученных замещенных производных можно извлечь из их спектров ЯМР  $^{11}\text{B}$ . В частности, спектр продукта реакции 1,4-диоксанового производного аниона  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  с гидразином сохраняет общий вид, характерный для *клозо*-декаборатов с заместителем в экваториальном поясе, однако в нем наблюдается значительная перегруппировка сигналов от атомов бора по сравнению со спектром исходного производного *клозо*-декаборатного аниона (рис. 1). Например, сигнал от *иссо*-атома бора при 5.52 м. д. смещается в сторону сильного поля до  $-1.75$  м. д. вследствие изменения типа атома заместителя с оксониевого на алкоксильный и снижения полярности связи B–O. Сигналы от двух неэквивалентных апикальных вершин полиэдра в

спектре продукта реакции сближаются и меняют свое положение с  $-0.66$  и  $-7.32$  м. д. до  $-2.96$  и  $-5.23$  м. д. соответственно. Также происходит перераспределение интенсивности сигналов в области сильного поля: в спектре продукта реакции присутствуют сигналы при  $-23.56$ ,  $-29.17$  и  $-34.02$  м. д.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  наблюдаются значительные изменения по сравнению со спектрами исходного продукта. Например, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  тетрабутиламмониевой соли продукта появляются четыре синглета от атомов углерода алкоксильного спейсера при 71.8 ( $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )), 70.0 ( $\text{CH}_2$  ( $\beta$ )), 65.4 ( $\text{CH}_2$  ( $\gamma$ )) и 51.0 м. д. ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  этого же соединения также появляются четыре триплета от протонов спейсерной цепи: 3.78 ( $\text{CH}_2$  ( $\alpha$ )), 3.53 ( $\text{CH}_2$  ( $\beta$ )), 3.46 ( $\text{CH}_2$  ( $\gamma$ )) и 3.23 ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )).



**Рис. 1.** Спектры ЯМР  $^{11}\text{B}$  ( $^1\text{H}$ ) и  $^{11}\text{B}$  анионов  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_8]^{2-}$  (а и в соответственно) и  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\text{NH}_2]^-$  (б и г соответственно).

( $\gamma$ ), 3.38 м. д. ( $\text{CH}_2$  ( $\delta$ )). Кроме того, в спектре появляются сигналы от протонов гидразиниевой группы при 6.53 м. д.

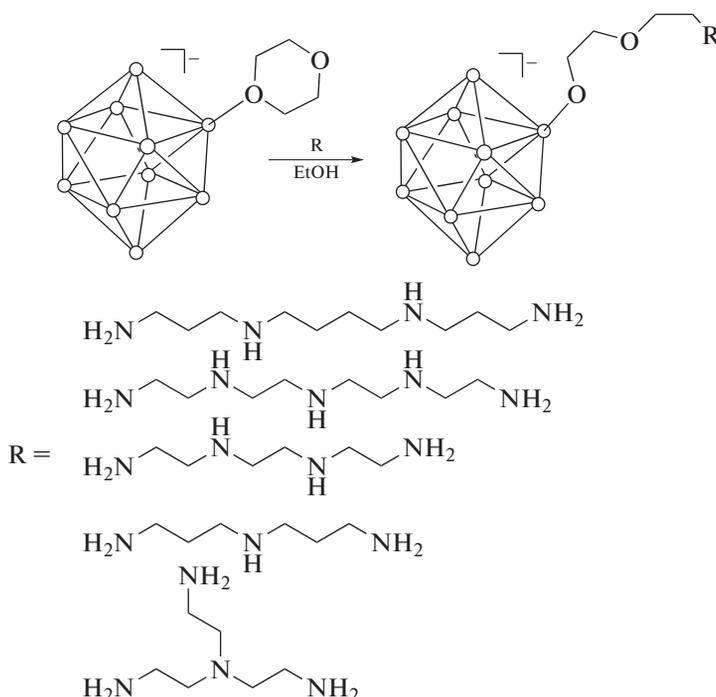
В ИК-спектре аниона с раскрытым циклическим заместителем наблюдается перераспределение интенсивности в области валентных и деформационных колебаний по сравнению с 1,4-диоксановым производным клозо-декаборатного аниона. В спектрах соединений наблюдаются полосы поглощения в области  $2990\text{--}3084\text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям связей  $^+\text{N}\text{--}\text{H}$ , а также полосы при  $1543\text{--}1590\text{ см}^{-1}$ , соответствующие деформационным колебаниям связей  $\text{H}\text{--}\text{N}^+\text{--}\text{H}$ .

В анионной части ESI-MS спектра полученного вещества присутствует пик от однозарядного аниона  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\text{NH}_2]^-$  при 237.29 а. е. м., что хорошо согласуется с вычисленным значением (237.26 а. е. м.).

Таким образом, совокупность данных физических и физико-химических методов анализа однозначно указывает на получение производных с

пендантной гидразиниевой группой. Следует отметить, что образование протонированных форм продуктов характерно для данного типа реакций и описано в литературе на примере взаимодействия аниона  $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_8]^-$  с водным раствором аммиака [23].

На основании проведенных исследований и анализа литературных данных можно предположить, что в реакции раскрытия циклического заместителя монозамещенного производного клозо-декаборатного аниона могут вступать вещества, содержащие большее число аминогрупп. В результате таких реакций образуются соединения, способные к дальнейшим модификациям (например, к комплексообразованию или “сшивке” нескольких кластеров) и пригодные для использования в качестве биологически активных веществ, в частности для  $^{10}\text{B}$ -НЗТ. Вследствие этого нами была проведена серия экспериментов с участием различных полиаминов (схема 2).



**Схема 2.** Раскрытие циклического заместителя в 1,4-диоксановом производном *клозо*-декаборатного аниона с помощью полиаминов.

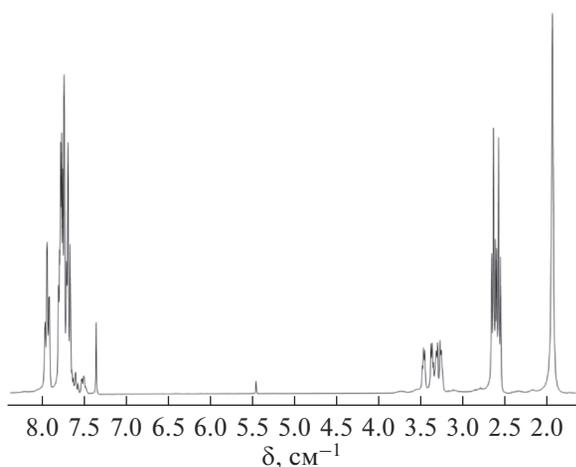
Как и ожидалось, такие реакции протекают аналогично взаимодействию 1,4-диоксанового производного *клозо*-декаборатного аниона с гидразином, т.е. происходит раскрытие циклического заместителя с присоединением азотсодержащих функциональных групп через алкоксильную спейсерную цепочку. Реакционноспособными в данном случае являются только терминальные атомы азота полиаминов. Именно они участвуют в процессе раскрытия оксониевого цикла в исходном *клозо*-декаборате, и поэтому в результате каждой реакции образуется единственный про-

дукт. Отсутствие взаимодействия с нетерминальными атомами азота полиаминов, по-видимому, связано со стерическими затруднениями.

Как и в общем случае реакций раскрытия циклических заместителей в производных *клозо*-декаборатного аниона, спектры ЯМР  $^{11}\text{B}$  продуктов взаимодействия аниона  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_8]^-$  с полиаминами весьма схожи и позволяют судить только о степени протекания исследуемых реакций. Информацию о строении *экзо*-полиэдрического заместителя можно извлечь из спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Следует отметить, что сигналы от метиленовых групп пendantsкого полиаминного фрагмента имеют очень схожие химические сдвиги и поэтому представлены в спектрах в виде одного сложного мультиплета.

В качестве примера на рис. 2 приведен спектр ЯМР  $^1\text{H}$  продукта взаимодействия 1,4-диоксанового производного *клозо*-декаборатного аниона с *трис*(2-аминоэтил)амином. В спектре наблюдается интенсивный мультиплет от атомов водорода тетрафенилфосфониевого катиона в слабом поле при 8.0–7.5 м. д. В сильном поле присутствуют четыре триплета от  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -метиленовых групп алкоксильного спейсера при 3.45, 3.35, 3.27, 3.23 м.д. соответственно, мультиплет от метиленовых групп присоединенного полиамина при 2.50–2.68 м. д., а также один синглет от протонов, связанных с концевыми аминогруппами полиамина при 1.8 м. д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  фиксируются аналогичные изменения. Присутствуют четыре синглета от  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -метиленовых групп алкоксильной спей-



**Рис. 2.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CD}_3\text{CN}$  продукта взаимодействия 1,4-диоксанового производного *клозо*-декаборатного аниона с *трис*(2-аминоэтил)амином.

серной цепочки при 72.2, 69.3, 68.3, 38.0 м. д. соответственно, два синглета от этиленового фрагмента вторичной аминогруппы присоединенного полиамина при 39.8 и 57.2 м. д. и два синглета от химически эквивалентных этиленовых фрагментов третичной аминогруппы полиамина при 61.3 и 70.8 м. д.

В ходе исследования был разработан новый эффективный способ функционализации аниона  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ , позволяющий с высоким выходом получать клозо-бораты с пendantsными N-содержащими функциональными группами. Введение гидразиниевой компоненты дает возможность дальнейшей разносторонней модификации синтезированных производных. Соединения с фрагментами полиаминов представляют интерес как потенциальные лиганды для получения обширного круга координационных соединений. Используя полиамины различного состава и длины, можно легко регулировать строение и свойства пendantsного экзо-полиэдрического заместителя.

Полученные производные с пendantsными азотсодержащими функциональными группами представляют собой перспективные соединения для получения новых веществ с потенциальной фармакологической активностью для применения в  $^{10}B$ -нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей. При этом введенные полиаминные группы дадут возможность полученным клозо-боратам связываться с различными полианионными мишенями в клетке (ДНК, РНК, фосфолипидами, заряженными участками белков и т.д.) [20].

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований и при финансовой поддержке гранта ведущих научных школ Российской Федерации НШ-2845.2018.3.

Аналитические исследования выполнены в ЦКП (РТУ-МИРЭА) и ЦКП "Исследовательский научно-аналитический центр ФГУП "ИРЕА".

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Matveev E.Yu., Retivov V.M., Razgonyayeva G.A. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2011. V. 56. № 10. P. 1549. [*Матвеев Е.Ю., Ретивов В.М., Разгоняева Г.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2011. Т. 56. № 10. С. 1628.] <https://doi.org/10.1134/S0036023611100160>
2. *Prikaznov A.V., Shmal'ko A.V., Sivaev I.B. et al.* // Polyhedron. 2011. V. 30. P. 1494. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.02.055>
3. *Matveev E.Yu., Razgonyayeva G.A., Mustyatsa V.N. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2010. V. 59. № 3. P. 556. [*Матвеев Е.Ю., Разгоняева Г.А., Мустяца В.Н. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 3. С. 544.] <https://doi.org/10.1007/s11172-010-0125-0>
4. *Semioshkin A.S., Sivaev I.B., Bregadze V.I.* // Dalton Trans. 2008. P. 977. <https://doi.org/10.1039/B715363E>
5. *Orlova A.V., Kondakov N.N., Kimel B.G. et al.* // Appl. Organomet. Chem. 2007. V. 21. P. 98. <https://doi.org/10.1002/aoc.1151>
6. *Matveev E.Yu., Akimov S.S., Kubasov A.S. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2017. V. 62. № 6. P. 808. [*Матвеев Е.Ю., Акимов С.С., Кубасов А.С. и др.* // Журн. неорган. химии. 2017. Т. 62. № 6. С. 827.] <https://doi.org/10.1134/S0036023617060146>
7. *Zhizhin K.Yu., Mustyatsa V.N., Malinina E.A. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2005. V. 50. № 2. P. 245. [*Жижин К.Ю., Мустяца В.Н., Малинина Е.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2005. Т. 50. № 2. С. 243.]
8. *Peymann T., Kuck K., Gabel D.* // Inorg. Chem. 1997. V. 36. P. 5138. <https://doi.org/10.1021/ic970647t>
9. *Grin M.A., Semioshkin A.A., Titeev R.A. et al.* // Mendeleev Commun. 2007. V. 17. P. 14. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.01.005>
10. *Sivaev I.B., Semioshkin A.A., Brellochs B. et al.* // Polyhedron. 2000. V. 19. P. 627. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)00293-X](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)00293-X)
11. *Prikaznov A.V., Laskova Yu.N., Semioshkin A.A. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2011. V. 60. № 12. P. 2550. <https://doi.org/10.1007/s11172-011-0392-4> [*Приказнов А.В., Ласкова Ю.Н., Семиошкин А.А. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 12. С. 2501.]
12. *Laskova J., Kozlova A., Bialek-Pietras M. et al.* // J. Organomet. Chem. 2016. V. 807. P. 29. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.02.009>
13. *Kikuchi S., Kanoh D., Sato S. et al.* // J. Controlled Release. 2016. V. 237. P. 160. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.017>
14. *Laskova J., Kozlova A., Ananyev I. et al.* // J. Organomet. Chem. 2017. V. 834. P. 64. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.02.009>
15. *Kubasov A.S., Matveev E.Yu., Retivov V.M. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2011. V. 63. № 1. P. 187. [*Кубасов А.С., Матвеев Е.Ю., Ретивов В.М. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 1. С. 187.] <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0412-2>
16. *Bregadze V.I., Sivaev I.B., Lobanova I.A.* // Appl. Radiat. Isot. 2009. V. 67. S101. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.024>
17. *Barth R.F.* // Appl. Radiat. Isot. 2009. V. 67. № S3. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.102>
18. *Moss R.L.* // Appl. Radiat. Isot. 2014. V. 88. P. 2. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.109>
19. *Barth R.F., Vicente MGraca H., Harling O.K. et al.* // Radiation Oncology. 2012. V. 7. P. 146. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-146>
20. *Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Горюнов К.В. и др.* // Цитология. 2018. Т. 60. № 3. С. 164.
21. *Zhizhin K.Yu., Mustyatsa V.N., Malinina E.A. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2004. V. 49. № 2. P. 180. [*Жижин К.Ю., Мустяца В.Н., Малинина Е.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2004. Т. 49. № 2. С. 221.]
22. Органикум. Пер. с нем. Т. 1. М.: Мир, 1992.
23. *Semioshkin A., Nizhnik E., Godovikov I. et al.* // J. Organomet. Chem. 2007. V. 692. P. 4020. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.06.00>